

ACTH- und Cortisontherapie bei der Purpura Schoenlein-Henoch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von

Peter Menzi

von Filzbach (Kt. Glarus)



Basel 1958



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von *Prof.*
A. Hottinger.

Tag der Promotion: 21. Nov. 1956.

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici», Vol. 190, No. 2 (1958).

ACTH- und Cortisontherapie bei der Purpura Schoenlein-Henoch.

Eine befriedigende Therapie der Purpura Schoenlein-Henoch besteht bis jetzt noch nicht; insbesondere ist es völlig dem Krankheitsgeschehen überlassen, ob die quoad restitutionem gefährliche Nephritis sich einstellt oder nicht. Es ist bisher nicht möglich, die Nephritis durch therapeutische Maßnahmen zu verhindern.

Seit die günstige Beeinflussung der rheumatischen und allergisch bedingten Erkrankungen — zu deren Formenkreis der Morbus Schoenlein-Henoch ja gehört — durch ACTH und Cortison bekannt wurde, hoffte man mittels dieser Medikamente auch die Purpura Schoenlein-Henoch erfolgversprechend behandeln zu können. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die Frage, ob die Medikation von ACTH und Cortison bei diesem Krankheitsbild berechtigt ist oder nicht, anhand der Literatur und drei eigenen Beobachtungen zu klären.

Krankheitsbild.

Das Krankheitsbild der Purpura Schoenlein-Henoch (P. Sch.-H.) ist charakterisiert durch:

a) symmetrisch aufgeteilte petechiale Hautblutungen vor allem an den Streckseiten der oberen und unteren Extremitäten, am Gesäß, weniger am Rumpf. Die Blutflecken entstehen durch sekundäre Blutung in erythematöse, urtikarielle oder papulöse Hauteffloreszenzen. Oft besteht starker Juckreiz im Bereich der Hautblutungen.

b) Gelenkschmerzen- und Schwellung, zumeist an den größeren Gelenken, seltener an Finger- und Zehengelenken.

c) Abdominelle Symptome: kolikartige Leibschmerzen, oft mit makroskopisch sanguinolenten Stühlen, gelegentlich auch nur mikroskopische Darmblutungen; Erbrechen, mit oder ohne Blutbeimischung.

d) Nierenbeteiligung, variierend von einfacher Albuminurie bis zur klinisch manifesten Glomerulonephritis.

Dabei besteht kein Abweichen des Blutchemismus von der Norm. Im Blutbild ist nicht selten eine Leukozytose, eventuell mit Eosinophilie nachweisbar.

Die Blutsenkung ist des öftern erhöht. Thrombozytenzahl normal. Blutungs- und Gerinnungszeit sind ebenfalls normal. Der Stauversuch nach Rumpel-Leede fällt nur hin und wieder positiv aus. Fieber ist selten.

Die Krankheit kann in allen Lebensaltern vorkommen, tritt aber mit Vorliebe beim Kind auf. Sie verläuft ausgesprochen schubartig, und kann sich über Monate hinziehen.

Pathogenese und Aetiologie.

Die P. Sch.-H. gehört zum allergisch-rheumatischen Formenkreis. Ursächlich spielen die verschiedensten Allergene eine Rolle.

Es handelt sich nicht um eine Blutkrankheit (da ja keine Störung im humoralen Gerinnungssystem vorliegt), sondern um eine Gefäßerkrankung, nach *Heilmeyer* (1) um eine «Kapillarerkrankung vom hyperergischen Typ».

Gairdner (2) hat auf Grund seiner histologischen Untersuchungen die nahen Beziehungen der P. Sch.-H. zur Periarteriitis nodosa, dem disseminierten Lupus erythematosus und der Serumkrankheit festgestellt. Bei allen diesen Erkrankungen besteht eine generalisierte Vaskulitis.

Levitt und *Burbank* (3) bestätigen *Gairdner's* Befunde, indem sie an einem ihrer Fälle von P. Sch.-H., der an seiner subakuten Glomerulonephritis ad exitum kam, autopsisch eine generalisierte Arteriолitis finden.

Die Folgen der sich am Gefäßapparat selbst abspielenden Antigen-Antikörper-Reaktion sind nach *Berger* und *Hansen* (4): entweder funktionelle Störungen mit Spasmen und Dilatation der Gefäße, oder aber morphologische Wandveränderungen, die ihrerseits gefolgt sind von Permeabilitätserhöhung, Endothelschwellung, Endotheliolyse oder Endothelwucherung.

Auf Grund dieser Auffassung scheint es verständlich, daß sich die histologischen Befunde der verschiedenen Untersucher nicht ganz decken. So bestehen in bezug auf die histologischen Veränderungen der Hauteffloreszenzen folgende Angaben:

Levinson (5): intensive subakute Angiitis im oberen Corium mit mononukleärer und leukozytärer Infiltration, eine gewisse Capillarrhexis, umschriebene Gefäßwandnekrosen; kleine Blutextravasate sowie Nekrosen- und Bläschenbildung in der darüberliegenden Epidermis.

Langeron (6): erythropédèse sousépidermique avec coagulation capillaire accentuée.

Gairdner (2): (in Biopsien von sieben Fällen immer das gleiche

Bild mit nur graduellen Unterschieden): akutes entzündliches Exsudat um die Gefäße im Corium, mit Austritt von zahlreichen Erythrozyten, oft mit Eosinophilie.

Stephanini (27): starke akute Entzündung um die Kapillaren im oberen Corium, z. T. mit Zerstörung der Kapillaren, z. T. mit Kapillardilatation. Dazu gesellen sich Haemorrhagien.

Ein und derselbe allergische Mechanismus kann, wie *Berger* und *Hansen* (4) ausführen, Purpura *ohne* Thrombopenie machen durch einfache Schädigung der Gefäße; Purpura mit mechanischer Thrombopenie durch Auffangen der Plättchen an der geschädigten Endothelfläche und durch Zirkulationsstörungen, was für die flüchtigen rasch ausgeglichenen Plättchenstürze angenommen wird; und Purpura *mit* Thrombopenie durch allgemeine Knochenmarkschädigung. Als Beispiel für diese These dürfte der von *Kugelmass* (24) veröffentlichte Fall gelten, der sechs Monate nach einem typischen Schoenlein-Henoch mit akuter Glomerulonephritis, die komplikationslos ausheilte, an thrombozytopenischer Purpura erkrankte. Beidemal ging der Purpura eine Entzündung der oberen Luftwege voran.

Aetiologisch kommen nach *Berger* und *Hansen* (4) folgende Allergene in Frage:

1. *Nahrungsmittel*: Kuhmilch, Ei, Fleischarten: Schaf, Schwein, Huhn, Fisch, Sardellenbutter; Weizen, Kartoffeln, Bohnen, Zwiebeln, Äpfel, Erdbeeren.

2. *Arzneimittel*: Salvarsan, Gold, Sedormid, Insulin, Tetanusserum (*Stillmunkes*), Penicillin, Salizylate (*Levitt* und *Burbank*, 3).

3. *Tuberkulin*: erinnert sei an die beiden von *Moro* (10) 1913 veröffentlichten Tuberkulinpurpurafälle.

4. *Insektengifte*: *Burke* et al. (7).

5. *Infektallergene und körpereigene Endoallergene*: Angeschuldigt wird vor allem Sensibilisierung auf haemolytische Streptokokken (*Woolley*, 8). *Gairdner* (2) findet in mehr als der Hälfte seiner Fälle eine vorangegangene Infektion des Respirationstraktus mit haemolytischen Streptokokken. *Heilmeyer* (1) schreibt, daß Sensibilisierungsvorgänge von streptomycotischen Herden aus aetiologisch eine wichtige Rolle spielen, daß aber auch andere vorangegangene Infekte sensibilisierend zu wirken vermögen. So berichten *Lampen* (9) und *Levitt* und *Burbank* (3) über P. Sch.-H. bei chronischer Lungentuberkulose.

Von diesen auslösenden Faktoren sind für das vollentwickelte Krankheitsbild die unter 1 bis 4 genannten als selten, die unter 5 als ganz überwiegend anzusehen.

Prognose.

Die Prognose der P. Sch.-H. gilt im allgemeinen als gut. Sie kann aber verdüstert werden durch bedrohliche Darmblutungen einerseits, vor allem aber durch das Auftreten einer Nierenlaesion. Die Art der Nierenbeteiligung wird meist als «haemorrhagische Nephritis» bezeichnet. Da Todesfälle im akuten Stadium der P. Sch.-H. selten sind, lagen auch nur ganz vereinzelt Berichte über Sektionen vor. Man war sich infolgedessen nicht ganz klar, was man sich pathologisch-anatomisch unter der Bezeichnung «haemorrhagischer Nephritis» vorstellen sollte. 1948 hat *Gairdner* (2) an Hand einer eigenen Autopsie und im Vergleich mit dem Schrifttum die bei P. Sch.-H. vorkommende Nephritis als echte Glomerulonephritis dargestellt. Seine Ansicht wurde 1953 von *Levitt* und *Burbank* (3) auf Grund eigener Fälle bestätigt. Auch *Lampen* (9) findet in seinem Fall bei der Sektion eine typische akute Glomerulonephritis. Es handelt sich demnach bei der Purpuranephritis um eine echte Glomerulonephritis (Gl. n.).

Das Wissen um die Art der Nierenlaesion ist von großer Wichtigkeit, denn die Gl. n. tritt in einem erheblichen Prozentsatz bei der P. Sch.-H. auf, wie unten ausgeführt wird. Zudem scheint die Purpuranephritis quoad sanationem eine weitaus schlechtere Prognose zu haben als die gewöhnliche Gl. n. Deshalb wird die Nephritis als die ernsteste Komplikation der P. Sch.-H. bezeichnet (*Gairdner*, 2; *Philpott*, 11; *Woolley*, 8; *Lampen*, 9; *Heintz*, 12).

Gairdner (2) findet in 11 von seinen 12 Fällen eine Nephritis: einer stirbt an subakuter Gl. n., je zwei Fälle gehen ins latente bzw. chronische Stadium über, und 5 Fälle heilen aus.

Philpott (11) Nephritis in 47,5% (d. h. in 19 von 40 Fällen). Von diesen 19 Fällen wurden 11 ein Jahr und mehr nach Auftreten der ersten pathologischen Urinbefunde nachkontrolliert. 7 davon heilten aus, bei den restlichen 4 fanden sich immer noch Zeichen einer akuten Nephritis.

Heintz (12) erlebt in 5 von seinen 8 Fällen die Entwicklung einer Nephritis, 2 mit tödlichem Ausgang, 2 gingen ins chronische Stadium über und nur einer heilte aus.

Langeron und *Nolf* (13) geben in 62% das Auftreten einer Nierenbeteiligung an, «allant de l'albuminurie jusqu'à la néphropathie caractéristique».

Lampen (9) postuliert summarisch, daß in der Hälfte aller P. Sch.-H.-Fälle eine Gl. n. auftrete, wovon $\frac{1}{4}$ ins chronische

Stadium übergehen oder an ihrer Nierenbeteiligung zugrunde gehen.

Wir selbst fanden in 7 von den 17 Fällen von P. Sch.-H. der Jahre 1948—1955 eine Nephritis, d. h. in 41,2%. Davon hat sich in 4 Fällen, nach einer Beobachtungszeit von 3 Monaten bis 2 Jahren eine chronische Nephritis entwickelt. Es scheint somit gerechtfertigt, in der Nephritis tatsächlich die ernsteste Komplikation des Morbus Schoenlein-Henoch zu erblicken.

Therapie.

Die Beurteilung des Wertes eines Therapeutikums ist bei einer Krankheit wie der P. Sch.-H., die schubweise verläuft und zu Spontanremissionen neigt, besonders schwierig, und sollte besonders vorsichtig gehandhabt werden.

Die klassische Therapie versucht in erster Linie die Beseitigung des Allergens. Nebst Ausschaltung von Nahrungs- und Arzneimittell allergenen spielt die Sanierung von Fokalherden eine hervorragende Rolle. In zweiter Linie wird versucht, die erhöhte Gefäßpermeabilität medikamentös zu beeinflussen. Dazu dienen vor allem Kalzium, Vitamin C und P, Rutin. Es ist selbstverständlich, daß auch mit Salizylsäurepräparaten und Antihistaminika versucht wurde, die Krankheit zu beeinflussen.

Bei bedrohlichen Darmblutungen sind Bluttransfusionen das Mittel der Wahl.

Schlagartige Erfolge konnten mit diesen Verordnungen nicht erzielt werden. Insbesondere konnte keines dieser Mittel das Auftreten der gefürchteten Nephritis verhindern oder eine einmal entstandene Gl. n. erfolgversprechend beeinflussen.

Die gute Wirkung von ACTH und Cortison bei allergischen und rheumatischen Erkrankungen ließ die Hoffnung erstehen, diese Medikamente könnten auch bei der P. Sch.-H. mit Erfolg Anwendung finden. Zudem durfte man die Vermutung hegen, vielleicht auch der Nierenkomplikation Herr werden zu können. *Farnsworth* (14) veröffentlichte Erfolge mit ACTH bei akuter und subchronischer Gl. n. im Kindesalter. Azotaemie und Hypertonie verschwanden, die Haematurie besserte sich bis auf «vereinzelte Erythrozyten im Sediment». Außerdem konnten *Spühler, Zollinger et al.* (15, 16) an der experimentellen Masugi-Nephritis — die ja in ihrem klinischen wie pathologisch-anatomischen Bilde der menschlichen diffusen Gl. n. unter allen experimentellen Nieren-

erkrankungen am nächsten kommt — mit allerdings hohen Cortisondosen die Ausbildung einer echten Gl. n. weitgehend verhindern.

Diesen beiden Veröffentlichungen stehen zwei andere gegenüber: die eine von *Thorn et al.* (17), in der die Autoren an Hand von 21 behandelten Fällen zum Schluß kommen, daß ACTH und Cortison keinen Einfluß auf den Ablauf der akuten, subakuten oder chronischen Nephritis haben. In der andern Publikation schließen *Benda et al.* (18) auf Grund von Clearance-Untersuchungen, daß ACTH bei der akuten Nephritis erfolglos ist.

Zur Beurteilung des Erfolges der Therapie mit ACTH und Cortison sind in der folgenden Tabelle die aus der Literatur bekannten Fälle von P. Sch.-H., die mit ACTH oder Cortison behandelt wurden, zusammengestellt worden. Angeführt wurden auch die drei eigenen Beobachtungen, die später ausführlicher beschrieben werden.

Die Tabelle ist in Anlehnung an die Arbeit von *Philpott und Briggs* (19) entstanden. Nach einer knappen Übersicht über das Krankheitsbild jedes einzelnen Falles werden Dosis und Zeitpunkt der Verabreichung der beiden Medikamente angegeben. Der letzte Teil ist der Wirkung der Medikation auf die einzelnen Symptome gewidmet.

Weitere Berichte über ACTH und Cortison bei der P. Sch.-H. bestehen von: *Stickney und Mills* (20), *Limarzi et al.* (21), *Pirbilla* (22), die über schlechte, und *Portillo* (23), *Kugelmass* (24) und *Lützenkirchen* (25), die über gute Erfahrungen berichten. Alle diese Autoren konnten wegen ihrer summarischen Mitteilungen nicht in die Tabelle eingefügt werden.

Freeman (36) berichtet, daß Cortison und ACTH bei seinen zwei Fällen nur von temporärer Wirkung waren.

Beurteilung der Hormontherapie.

Es ist klar, daß der Nephritis, als der gefährlichsten Komplikation, eine besondere Rolle in der Beurteilung des Heilerfolges zukommt. Denn bei einer Erkrankung, die an und für sich eine gute Prognose hat, in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle aber eine quoad sanationem schwerwiegende Komplikation aufweist, ist die Medikation eines so differenten Mittels wie ACTH oder Cortison nur dann indiziert, wenn dieses Medikament entweder das Auftreten dieser Komplikation verhindert, oder aber die

Autor	Fall	Befunde vor ACTH- oder Cortisontherapie								Zeitpunkt
		AZ	Pur-pura	Ge-lenke	Ab-domen	Urin	RR	BSR	RL	
Stepanini et al. (27)	3j. ♂	r.	+++	+	+++	Albumen, Erythro., Zylinder	—	11/?	pos.	3. Schub
Levinson et al. (5)	15j. ♀	r.	+	+	+	Albumen, Erythro., Oligurie	erhöht	—	—	55. Krankh.
Morelli et al. (32)	8j. ♂	r.	++	+	+++	Albumen 0,4 g/‰, einige Erythro.	normal	30/64	neg.	1. Schub
Buchborn (33)	49j. ♂	r.	+	+	+++	o. B., bis auf leichte Indikanurie	115/70	22/50	pos.	11. Krankh.
Woolley (8)	3 ¹ / ₂ j. ♂	r.	++	+	++	Albumen, Erythro., Zylinder	normal	12/?	—	2. Schub
Hennemann (28)	17j. ♂	r.	++	++	+	o. B.	—	31/52	—	5. Schub
Adamson et al. (29)	13j. ♀	r.	+++	—	+	Erythro., keine Zylinder	—	18/?	pos.	1. Schub
Philpott und Briggs (19)	5j. ♀	r.	+	+	+	—	—	—	—	1. Schub
	3j. ♂	gut	+++	+	+	o. B.	106/70	8/?	—	1. Schub
	10j. ♂	o. B.	+	+	+	Nephritis	—	30/?	—	5 Wo. nach Krankh.beg.
	6j. ♂	r.	+	+	—	o. B.	—	—	—	1. Schub
	2j. ♂	r.	+++	+	+	o. B.	—	—	—	2. Schub
	3 ³ / ₄ j. ♀	r.	+	+	+	o. B.	—	—	—	1. Schub
	10 ¹ / ₂ j. ♂	r.	+	+	+	o. B.	—	—	—	1. Schub
	2j. ♀	r.	+++	+++	+	o. B.	—	—	—	1. Schub
	7j. ♀	o. B.	+++	++	+	o. B.	—	—	—	1. Schub
Huber und Pulver (31)	53j. ♀	r.	++	++	—	o. B.	—	38/75	pos.	1. Schub
Kutzim und Lützenkirchen (26)	47j. ♂	r.	+++	—	+++	o. B.	140/70	4/10	neg.	1. Schub
Burke et al. (7)	4j. ♀	r.	+	+	+	Erythro., keine Zylinder	100/40	—	pos.	2. Schub
Bick (30)	53j. ♀	r.	+++	+	+	Albumen (nephrot. Syndrom), gran. Zylinder, Erythro.	190/120	45/86	neg.	1. Schub
Eigene Fälle	I. 3j. ♂	r.	++	+	+++	o. B., 30stündige Anurie	—	58/83	neg.	5. Schub
	II. 4 ¹ / ₄ j. ♂	r.	+++	+	+	o. B.	—	2/7	neg.	1. Schub
	III. 5j. ♂	r.	++	++	+++	Albumen, Erythro., Zylinder, Aus- scheidungsinsuff.	96/60	16/33	pos.	4. Schub

Legende: AZ = Allgemeinzustand

ACTH- und Cortisontherapie

Dosis	Effekt der Hormontherapie auf				Nephritis	
	AZ	Purpura	Gelenke	Abdomen	vor Th.	nach Th.
TH: 210 mg in 14 Tg.	rasch	2 leichte Rückf.	kein Rückf.	rasche Besserung, 2 leichte Rückf.	ja	ja
TH: 1. 400 mg in 4 Tg. 2. 3470 mg in 63 Tg.	rasch	1. Rückf. am 5. Tag 2. langsam	1. rasch — Rückf. 2. rasch	1. rasch — Rückf. 2. rasch	ja	ja
TH: 230 mg in 8 Tg.	rasch	kein Rückf.	kein Rückf.	1 leichter Rückf.	nein	nein
TH: 1. 105 mg in 2 Tg. 2. 70 mg in 3 Tg.	1. rasch — Rückfall 2. gut	1. Rückf. 2. kein Rückf.	1. Rückf. 2. kein Rückf.	1. Rückf. 2. kein Rückf.	nein	nein
TH: 650 mg in 19 Tg.	gut	Rückf.	kein Rückf.	2 Rückf. nach Absetzen d. Ther.	ja	ja
TH: 320 mg in 7 Tg.	rasch	1 leichter Rückf.	1 leichter Rückf.	kein Rückf.	nein	nein
ACTH: 120 mg in 6 Tg.	1. rasch — Rückfall 2. rasch	1. Rückf. 2. Rückf.	—	kein Rückf.	nein	nein
Cortison: 150 mg in 6 Tg.						
TH: 475 mg in 25 Tg.	rasch	Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	ja	ja
TH: 570 mg	rasch	Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	nein	ja
ACTH: 440 mg in 14 Tg.	o. B.	Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	ja	ja
Cortison: 500 mg in 15 Tg.						
TH: 315 mg in 7 Tg.	langsam	Rückf.	kein Rückf.	—	nein	ja
TH: 480 mg in 6 Tg.	langsam	Rückf.	kein Rückf.	Rückf.	nein	nein
TH: 480 mg in 6 Tg.	rasch	kein Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	nein	nein
TH: 480 mg in 6 Tg.	rasch	Rückf.	Rückf.	—	nein	nein
ACTH: 300 mg in 6 Tg.	1. rasch — Rückfall 2. langsam	Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	nein	nein
Cortison: 500 mg in 10 Tg.						
Cortison: 580 mg	langsam	Rückf.	kein Rückf.	—	nein	ja
TH: 250 mg in 6 Tg.	rasch	kein Rückf.	kein Rückf.	—	nein	nein
Cortison: 100-175 mg/Tg.	rasch	kein Rückf.	—	kein Rückf.	nein	nein
Cortison: 300 mg oral in 31 Tg.	langsam, 1 Rückfall	Rückf.	kein Rückf.	Rückf.	nein	nein
ACTH: 760 E. in 2 Stößen Cortison: 1275 mg (+ Percorten)	langsam	kein Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	Heilung der Nephrose, Rest. Mikrohaematurie	
Cortison: 1300 mg in 26 Tg.	rasch	kein Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	nein	nein
Cortison: 2970 mg in 33 Tg.	rasch	1 Rückf.	1 Rückf.	kein Rückf.	nein	nein
Cortison: 2490 mg in 28 Tg.	ohne Effekt	kein Rückf.	kein Rückf.	kein Rückf.	ja	ja

= reduziert.

+ = Stärkegrad der Symptome.

— = keine verwertbaren Angaben gefunden.

Ausheilung dieser einmal aufgetretenen Komplikation in signifikanter Weise fördert.

Beide Forderungen werden, wie aus der Tabelle hervorgeht, nicht erfüllt. Nicht nur bleibt eine einmal aufgetretene Gl. n. in ihrem Ablauf unbeeinflusst (siehe *Stephanini, Woolley, Philpott* und *Briggs, Levinson* und der eigene dritte Fall), sondern es kann eine Nephritis auch auftreten unter der Hormontherapie, wie das 3 Fälle von *Philpott* und *Briggs* zeigen.

Über Besserung des Nierenbefundes unter ACTH und Cortison berichten *Morelli et al.*, und *Bick*.

Im Fall von *Bick* (30) handelt es sich bei der Nierenkomplikation um eine Nephritis mit starkem nephrotischem Einschlag. Nach einer Verabreichung von insgesamt 760 mg ACTH und 1275 mg Cortison verschwand die Albuminurie endgültig. Unbeeinflusst blieb aber die Mikrohaematurie. Der weitere Verlauf wird erst zeigen können, als was diese Mikrohaematurie aufzufassen ist. Daß eine Nephrose unter ACTH oder Cortison ausheilen kann, ist bekannt. Auch *Benda* und Mitarbeiter (18) sehen auf Grund ihrer Untersuchungen der Cortisonwirkung auf die Niere an Hand von Clearance-Bestimmungen in der nephrotischen Komponente eine Indikation zur Hormontherapie.

Der Fall von *Morelli et al.* (32) zeigt einen Morbus Schoenlein-Henoch bei einem achtjährigen Knaben. In bezug auf die Nierenbeteiligung findet man folgende Angaben: Urin: Albuminurie von 0,04 g‰, im Sediment wenig Erythrozyten und einige Leukozyten. Blutdruck 110/64 mm Hg. Bei der Besprechung des Therapieerfolges schreiben die Autoren: «Auch der Urinbefund wurde beeinflusst: nach einer Woche ACTH (8 stdl. 10 mg) verschwand die Albuminurie bis auf unmeßbare Mengen und im Sediment konnten keine Erythrozyten mehr nachgewiesen werden.»

Es ist sehr unwahrscheinlich, daß es sich bei diesem Fall um eine Gl. n. gehandelt hat. Es ist wohl möglich, daß die geringe Albuminurie und Mikrohaematurie Folge einer einfachen Permeabilitätserrhöhung im Bereich der Glomerula sind.

Zusammenfassung der Therapieergebnisse.

Ein Vergleich zwischen der Häufigkeit der Gl. n. bei nicht mit Hormonen behandelten Fällen und den mit ACTH oder Cortison behandelten Fällen zeigt, daß von einem signifikanten *Einfluß der Hormontherapie auf die Nierenkomplikation kaum gesprochen werden kann:*

Nephritis bei P. Sch.-H. ohne Cortison/ACTH:

<i>Philpott:</i>	47,5% (19 von 40 Fällen)
eigenes Material:	41,7% (7 von 17 Fällen)

Nephritis bei P. Sch.-H. mit Cortison/ACTH:

Zusammenstellung der Literatur + eigene Fälle:

39,1% (9 von 23 Fällen)

Der Einfluß auf die übrigen Symptome ist nicht einheitlich:

a) Die Hautblutungen werden am wenigsten beeinflusst. Fast alle Autoren berichten über neue Schübe unter der Therapie.

b) Die Gelenksymptome reagieren günstig. Schmerzlosigkeit wird innerhalb von Stunden erzielt. Die restitutio ad integrum erfolgt etwas langsamer. Dazu ist zu bemerken, daß die Gelenksymptome bei der P. Sch.-H. nie zu Komplikationen Anlaß gegeben haben, und auch unter der klassischen Therapie meist rasch verschwanden und am wenigsten recidivierten.

c) Die abdominellen Symptome reagieren eindeutig gut auf die Hormontherapie. Von allen Autoren wird die fast schlagartige Wirkung hervorgehoben. Entweder treten keine abdominellen Schübe mehr auf, oder aber die erneuten Schübe sind gegenüber früher sehr viel milder.

d) Eindeutig ist auch die gute Beeinflussung des Allgemeinzustandes. Meistens erfolgt die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens durch die Gelenksymptome, vor allem aber durch die abdominellen Koliken und den Blutverlust aus dem Magendarmkanal. Die Behebung dieser Symptome durch die Hormontherapie, die wie oben beschrieben stattfindet, dürfte neben der psychischen Beeinflussung durch ACTH und Cortison, die ja bekannt ist, für die Hebung des Allgemeinzustandes verantwortlich gemacht werden. *Philpott* (34) sieht in der Besserung des Allgemeinzustandes die einzige gerechtfertigte Indikation zur Hormontherapie bei der P. Sch.-H.

ACTH und Cortison sind, wie *Bickel* (35) betont, keine Heilmittel bei entzündlichen und allergischen Erkrankungen. Sie schaffen nur eine Barriere zwischen schädigendem Agens und Gewebe, und helfen so dem Körper, eine gefährliche Situation oder Periode zu überbrücken. Die Grundtherapie darf dabei aber nie vergessen werden.

Eigenes Material.

Es folgen nun die Berichte über die drei eigenen mit Cortison behandelten Fälle.

I. St. W., 3jähriger Knabe, bisher gesund. 8 Tage vor Spitaleintritt Bauchschmerzen während drei Tagen, einmal Erbrechen. 3 Tage vor Aufnahme

Schnupfen und Husten, ohne Fieber. 2 Tage vor Aufnahme will der Pat. nicht mehr stehen, da er über Schmerzen in den Beinen klagt. Einen Tag vor Eintritt treten kleine rote Flecken an Armen, Gesäß und Knien auf. Das linke Knie ist etwas geschwollen. Schmerzempfindlichkeit der Glieder. Keine Bauchschmerzen, keine blutigen Stühle.

Beim Spitaleintritt: mittlerer EZ, Pat. ist munter. Temperatur 38,4°. Wangen etwas aufgedunsen. Linkes Oberlid eine Spur oedematös. Aussaat von punktförmigen, bis linsengroßen, nicht wegdrückbaren Blutflecken, die symmetrisch verteilt sind über: Streckseite der Arme, Gesäß, Beine und Fußrücken. Wenige stecknadelkopfgroße Blutpunkte auf beiden Trommelfellen. Rachen und Tonsillen rein. Vermehrte Schleimsekretion aus der Nase. Im übrigen normaler Organbefund. Rumpel-Leede negativ. Leukozytose von 12 400 mit einer Linksverschiebung von 19%. Der übrige Blutstatus ist normal. Urin o. B.

Verlauf: Am 4. Spitaltag Schwellung im Bereich des rechten Oberschenkels und Hüftgelenk. Flüchtige urtikarielle Flecken am rechten Oberschenkel und Gesäß.

5. Spitaltag: 39° Fieber. Schwellung des rechten Fußrückens, umschriebene druckdolente Schwellung am linken Rippenbogen. Neue Petechien über Rücken, rechtem Fuß und Streckseite des rechten Unterschenkels. Erbrechen. Blutsenkung: 58/83.

6. Spitaltag: 38,6°. Diffuse Schwellung der linken Gesichtshälfte, Erbrechen.

7. Spitaltag: 38,1°. Neue Petechien am Hinterhaupt. Schwellung des linken Handrückens. Erbrechen, das Benzidin-negativ ist. 30stündige Anurie.

8. Spitaltag: 37,6°, Schwellung des linken Handrückens und des linken Ohres. Erbrechen.

9. Spitaltag: afebril. Entleerung von Pechstuhl.

10. Spitaltag: AZ deutlich besser, keine Gelenkschwellungen mehr. Petechien bestehen noch an Hinterhaupt, Armen, Unterschenkeln und Fersen. Urin o. B.

Therapeutisch wurden während dieses Schubes Antihistaminica und Penicillin verabreicht.

Am 18. Spitaltag: 2. Anfall von Abdominalschmerzen mit Erbrechen, das jetzt Benzidin-positiv ist. Senkung 8/25. Urin o. B.

Am 20. Tag wieder beschwerdefrei für 3 Tage, dann erneut Pechstuhl und Bluterbrechen, Petechien, rapide Verschlechterung des AZ. So folgen sich alle 10—14 Tage neue abdominelle Schübe, ohne daß die üblichen therapeutischen Maßnahmen von Erfolg sind.

Vom 64. Spitaltag an wird zweimal täglich 25 mg Cortison i.m. für 4 Wochen verabreicht. Unter Cortison treten keine neuen Schübe mehr auf. Der Pat. kann am 83. Spitaltag gesund entlassen werden.

II. B. K., 4¼-jähriger Knabe. Vom 23. 2. 1951 bis 5. 3. 1951 wegen appendicitischen Symptome im Kinderspital, wo ein Coecum mobile festgestellt und die Colopexie ausgeführt wird. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. Vom 7. 6. 1951 bis 27. 6. 1951 wegen Scharlach hospitalisiert, während welcher Zeit der Pat. 6 Tage lang täglich zweimal 100 000 E. Penicillin bekommt. Pat. wird am 27. 6. geheilt entlassen. Beim Austritt normaler Urinbefund, Blutdruck 122/84. Moro negativ.

Am 7. 8. 1951, knapp 1½ Monate nach der zweiten Entlassung, fühlt sich der Pat. wieder krank. Er ist subfebril, appetitlos. 5 Tage später, am 12. 8., treten punktförmige Blutungen am Hoden und der Streckseite der Unterschenkel auf, gleichzeitig auch eine druckdolente Schwellung am rechten Fußgelenk. Am 13. 8. subfebril, AZ vermindert, Schmerzen in der Magengegend, Blut-erbrechen.

Status bei Spitaleintritt (14. 8. 1951): AZ reduziert. Stecknadelkopfgröße maculo-papulöse Blutpunkte an: rechtem Oberlid, Armen, Beinen, Genitale und Gesäß. Rumpel-Leede negativ. Gerinnungsstatus normal. Leukozytose von 16 800 mit normaler Zellverteilung im differenzierten Blutbild, Thrombozyten mit 285 600 normal. Normaler Blutchemismus. Senkung 2/7. Weltmann auf 1 verkürzt. Normaler Urinbefund. EKG normal. Im Stuhl ist Benzidin positiv.

Es entstehen von Zeit zu Zeit immer wieder Magenkrämpfe mit Bluterbrechen. AZ schlecht. Es wird deshalb am 3. Spitaltag Cortison gegeben: 3mal 30 mg/die für 33 Tage (= 2970 mg).

Während der ersten 10 Tage bestanden immer weiter Bauchschmerzen. Am 4. Cortison-Tag trat ein erneuter Schub von Petechien auf, außerdem eine schmerzhaftige Schwellung der rechten Hüfte. Am 10. Cortison-Tag wird das Kind schlagartig beschwerdefrei, und bleibt es bis zum Austritt am 39. Spitaltag. Befunde beim Austritt: Leukozyten 8300 bei normalem differenziertem Blutbild. Senkung 7/14. Blutdruck 110/60. Hb. 80%. Stuhl Benzidin-negativ. Urin normal.

2 Tage nach Entlassung tritt ein erneuter Schub mit 39° Fieber, starken Schmerzen im Abdomen, Blutung aus Mundschleimhaut. Leukozyten 8500. Thrombozyten auf 57 200 vermindert, Blutungszeit verlängert. Nach 4 Tagen ist dieser Schub abgeklungen, der Pat. wird in gebessertem Zustand nach Hause entlassen.

III. V. E., 5jähriger Knabe, der außer Masern und Pertussis nie krank war. Mitte März 1951 traten schmerzhaftige Schwellungen am linken Fußrücken, linken Ellbogen und in der Mitte des Rückens auf. Gleichzeitig erschienen kleine rote Flecken an den Fußrücken, den Knöcheln, am Gesäß, den Ellbogen und an den Streckseiten des Vorderarms. Es bestand Subfebrilität. Ende März Anfälle von plötzlichen «Magenschmerzen» von einigen Stunden Dauer, zusammen mit schwarzblutigen Stühlen und blutigem Erbrechen. Anfangs April entsteht eine lokale Hautnekrose am linken Handrücken, die sich langsam vergrößert. Am 13. 4. 1951 stellt der Hausarzt eine Albuminurie fest, worauf die Einweisung ins Kinderspital Basel erfolgt.

Eintrittsstatus vom 14. 4. 1951: Allgemein- und Ernährungszustand gut. Afebril. Symmetrisch verteilte, nicht wegdrückbare petechiale Blutpunkte an: Handrücken, Ellbogen, Gesäß, Unterschenkeln und Fußrücken. 20-Rappen-Stück-große, blutignässende Hautnekrose mit unterminierten Rändern am linken Handrücken. Keine Gelenkschwellungen. Abdomen weich, indolent. Herz und Lungen physikalisch o. B. Urin: Eiweiß 2,5% n. Esbach, im Sediment viele Erythrozyten, mäßig granulierte und hyaline Zylinder. Ausscheidungsinsuffizienz. Blutdruck 96/60 mm Hg. Blutbild und Gerinnungsstatus normal. Senkung 16/32. Rumpel-Leede positiv. Therapie: salzlose Diät, Pennac-Tage, Antistin.

Am 28. 4. 1951 erfolgt ein neuer Schub von Petechien. Der Nierenbefund

ist unverändert. Am 5.5.1951 wieder neuer Petechiens Schub mit abdominellen Schmerzen. Stuhl Benzidin-negativ. Urinbefund gegenüber Eintritt unverändert. Es wird nun die Cortisontherapie eingeleitet mit 3mal 30 mg/die während 3 Wochen.

1. 6. 1951: Seit der Cortisontherapie sind keine neuen Schübe von Petechien oder abdominellen Symptomen mehr aufgetreten. Die Hautnekrose heilt unter Penicillin langsam ab. Dagegen ist der nephritische Urinbefund nach wie vor unverändert gleich.

Trotz der verschiedensten therapeutischen Versuche wird der Pat. nach einem einjährigen Spitalaufenthalt mit einer chronischen Nephritis entlassen. Eine Nachkontrolle 1 Jahr nach Spitalentlassung zeigt einen unverminderten nephritischen Befund.

Besprechung der eigenen Fälle.

Symptomatologie und Verlauf unserer drei Fälle sind für P. Sch.-H. typisch.

Während in Fall I und II nie nephritische Befunde sich einstellen, treten in Fall III nach ca. 1monatiger Krankheitsdauer Zeichen einer *Nierenlaesion* auf, die in der Folge durch keine therapeutischen Maßnahmen zu beeinflussen ist. Der Pat. wird mit einer chronischen Nephritis entlassen, und zeigt auch ein Jahr später immer noch typischen nephritischen Befund. Cortison hat in Fall III keinerlei Wirkung auf die schon ausgebrochene Nephritis gehabt. Dies deckt sich auch mit den aus der Literatur, vor allem von *Philpott* und *Briggs* (19) beschriebenen Feststellungen.

Wir wagen nicht die Behauptung aufzustellen, daß Cortison für das Verschwinden der *abdominellen Schübe* in Fall I verantwortlich gemacht werden kann. Wenn einerseits auch die Tatsache besteht, daß die abdominellen Erscheinungen unter ACTH oder Cortison gemildert werden, häufig sogar ganz verschwinden, so muß doch andererseits bedacht werden, daß in unserem Fall I Cortison ziemlich spät, beim 5. Krankheitsschub, eingesetzt wurde. Dieser 5. Schub könnte ohnehin der letzte gewesen sein, wenn man weiß, daß im allgemeinen die Krankheit in 6—7 Schüben verläuft.

Es ist wahrscheinlich, daß in Fall II die appendizitischen Symptome allein auf das Coecum mobile zurückgeführt werden dürfen, und nicht etwa auf einen 1. Schub der erst ca. 5 Monate später auftretenden P. Sch.-H. Das Intervall ist zu lang.

Dagegen darf Fall II als eine Beweismöglichkeit für die These von *Berger* und *Hansen* (4) angesehen werden, daß ein und derselbe allergische Mechanismus Purpura mit oder ohne Thrombopenie machen kann. Zwei Tage nach Spitalaustritt tritt in diesem Falle ein erneuter Schub mit abdominellen Symptomen und Mundschleimhautblutungen auf (welch letztere für eine P. Sch.-H. nicht charakteristisch sind), und einer Verminderung der Thrombozyten auf 57 000. Über einen ähnlichen Fall berichtet *Kugelmass* (24).

Die Hautnekrose am linken Handrücken in Fall III steht wahrscheinlich mit der Allgemeinerkrankung in Zusammenhang. Es wäre doch wohl möglich, daß sie auf Grund einer lokalen Gefäßnekrose entstanden sein könnte. Über Nekrosenbildung in der Epidermis berichtet *Levinson* (5). Angaben über das mögliche ursächliche Allergen sind in keinem der drei Fälle mit Sicherheit ausfindig zu machen. In Fall III fehlen sie ganz. Auch in Fall I ist kein Allergen

bekannt, Schnupfen und Husten traten hier ja erst nach Beginn der Krankheit auf.

In Fall II könnte die Scharlach-Infektion ursächlich eine Rolle spielen, obwohl das Intervall von 1½ Monaten etwas lang ist.

Zusammenfassung.

1. Die Purpura Schoenlein-Henoch ist dem allergisch-rheumatischen Formenkreis einzuordnen. Aetiologisch spielen bisweilen Nahrungs- und Arzneimittel, vor allem aber Sensibilisierung auf haemolytische Streptokokken eine Rolle.

2. Bei der Nierenkomplikation handelt es sich in einem erheblichen Prozentsatz (rund 40%) um eine echte Glomerulonephritis, die eine ernste Prognose aufweist. Übergang in chronische Nephritis findet häufig statt.

3. ACTH und Cortison sind nicht imstande, der Nierenkomplikation Herr zu werden. Weder verhindern sie ihr Auftreten, noch beeinflussen sie in signifikanter Weise eine einmal aufgetretene Nephritis.

4. Gelenk- und Abdominalsymptome scheinen auf ACTH und Cortison gut zu reagieren. Sie verschwinden entweder ganz oder zeigen sich bei einem neuen Schub gemildert.

5. Signifikant ist der Einfluß von ACTH und Cortison besonders auf die Hebung des durch die Grundkrankheit stark verminderten Allgemeinzustandes.

6. Die P. Sch.-H. ist somit kein prinzipielles Indikationsgebiet für ACTH oder Cortison. Deren Anwendung ist einzig als Adjuvans zur Hebung eines durch die Krankheit herabgesetzten Allgemeinzustandes berechtigt.

Summary.

1. Purpura Schoenlein-Henoch is classified with the allergic-rheumatic disorders. Etiologically, foodstuffs and drugs sometimes play a part, and above all sensitisation to haemolytic streptococci.

2. In the renal complications, a considerable percentage (about 40%) of true glomerulo-nephritis is found, with a serious prognosis. A transition to chronic nephritis frequently occurs.

3. ACTH and Cortison are not able to master the renal complications. They neither prevent their occurrence nor do they influence the nephritis to any significant extent once it has started.

4. Joint and abdominal symptoms appear to react well to

ACTH and cortison. They disappear either entirely or they show a milder course at the next outburst.

5. The influence of ACTH and cortison is especially significant in raising the general condition which is strongly reduced by the illness.

6. Purpura Schoenlein-Henoch is thus not principally an indication for ACTH or cortison. Their use is only justified as an adjuvans to raise the general condition which is reduced by the illness.

Résumé.

1° Le Purpura Schoenlein-Henoch appartient au syndrome allergo-rhumatismal. L'allergie alimentaire, médicamenteuse ainsi que le staphylocoque hémolytique jouent un rôle étiologique.

2° La complication rénale représente dans 40% des cas une glomérulonéphrite vraie dont le pronostic est à réserver vu l'évolution fréquente vers la chronicité.

3° L'ACTH et la cortisone n'influencent ni l'installation ni l'évolution de la complication rénale.

4° Il semble que l'ACTH et la cortisone agissent favorablement sur les symptômes articulaires et abdominaux en les faisant disparaître ou en les atténuant lors de la crise suivante.

Literatur.

1. Heilmeyer, L.: Handbuch d. inn. Med. Bd. 2, 4. Aufl. 1951. — 2. Gairdner, D.: Quart. J. Med.; 17, 95, 1948. — 3. Levitt, L. M., and B. Burbank: New Engl. J. Med.; 248, 530, 1953. — 4. Berger, W., und K. Hansen: Allergie. Thieme, Leipzig 1940. — 5. Levinson, J. E., et al.: Ann. Rheumat. Dis.; 10, 255, 1951. — 6. Langeron, L., et al.: Bull. soc. méd. Hôp. Paris; 1954, 917. — 7. Burke, D. M., et al.: Amer. J. Dis. Child.; 88, 772, 1954. — 8. Woolley, E. J. S.: Brit. med. J.; 1952, 259. — 9. Lampen, H.: Med. Klin.; 1954, 48. — 10. Moro: Zit. bei Berger u. Hansen (4). — 11. Philpott, M. G.: Arch. Dis. Childh.; 27, 480, 1952. — 12. Heintz, R.: Ärztl. Wschr.; 7, 353, 1952. — 13. Langeron, L., et V. Nolf: Presse méd.; 38, 520, 1949. — 14. Farnsworth, E. B.: Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.; 74, 57, 1950. — 15. Spühler, O., H. U. Zollinger et al.: Experientia; 1951, 186. — 16. Id.: Schweiz. med. Wschr.; 81, 904, 1951. — 17. Thorn et al.: Zit. H. Sarre: Dtsch. med. Wschr.; 1952, 38. — 18. Benda, et al.: Wien. Klin. Med.; 1953, 1. — 19. Philpott, M. G., and J. N. Briggs: Arch. Dis. Childh.; 28, 57, 1953. — 20. Stickney, J. M., and St. D. Mills: J. Amer. med. Ass.; 150, 1278, 1952. — 21. Limarzi: J. Lab. clin. Med.; 1951, 38. — 22. Pirbilla, W.: Ärztl. Wschr.; 6, 1046, 1951. — 23. Portillo, J. M.: Zit. bei

- D. G. Adamson et al. (29). — 24. *Kugelmass, J. N.*: N.Y. J. Med.; 51, 2505, 1951. — 25. *Lützenkirchen, A.*: Arch. Derm. Syph., Wien; 195, 459, 1953. — 26. *Kutzim, H.*, und *A. Lützenkirchen*: Med. Klin.; 1954, 298. — 27. *Stephanini, M.*, et al.: J. Amer. med. Ass.; 16, 1372, 1950. — 28. *Hennemann, H. H.*: Z. ges. inn. Med.; 8, 260, 1953. — 29. *Adamson, D. G.*, et al.: Brit. med. J.; 1953, 656. — 30. *Bick*: Med. Klin.; 1955, 11. — 31. *Huber, H.*, und *W. Pulver*: Therap. Umsch.; 1953, 10. — 32. *Morelli, A.*, et al.: Rif. med.; 23, 625, 1951. — 33. *Buchborn, E.*: Dtsch. med. Wschr.; 77, 1599, 1952. — 34. *Philpott, M. G.*: Brit. med. J.; 1953, 37. — 35. *Bickel, G.*: Schweiz. med. Wschr.; 83, 1151, 1953. — 36. *Freeman, A. M.*: Sth. med. J.; 46, 609, 1953.

Adresse des Autors: Dr. P. Menzi, Kinderspital, Basel (Schweiz).
